



TITLE:

尿路感染症におけるST合剤の臨床的効果Nalidixic acidとの二重盲検法による検定

AUTHOR(S):

岡部, 達士郎; 吉田, 修

CITATION:

岡部, 達士郎 ...[et al]. 尿路感染症におけるST合剤の臨床的効果Nalidixic acidとの二重盲検法による検定. 泌尿器科紀要 1973, 19(7): 633-636

ISSUE DATE:

1973-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121539>

RIGHT:

1. 对象患者

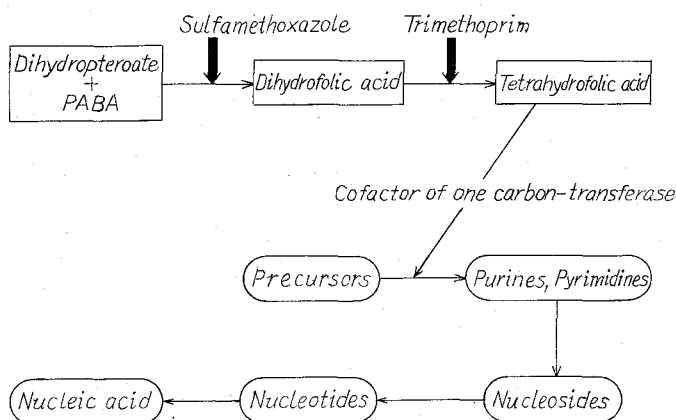


Fig. 1. ST 合剤による細菌の核酸合成阻害機構

1971年10月より1972年9月までに京都大学医学部附属病院泌尿器科に来院して、急性膀胱炎と診断された18才から74才までの女性を対象とした。しかし、来院までになんらかの薬剤を服用しているもの、妊娠している可能性のあるもの、sulfa 剤に対するアレルギーを有するもの、重篤な疾患を有するものは除外した。

2. 投与薬剤、投与量、投与方法

ST 合剤（1錠中 sulfamethoxazole 400 mg, trimethoprim 80 mg 含有）は1回2錠、1日2回で12時間間隔で内服させた。対照薬の NA（1錠中 250 mg 含有）は1回2錠、1日4回で6時間間隔で内服させた。両者とも単独使用で他の抗菌剤や消炎酵素剤は投与しなかった。二重盲検法をおこなうために、ST 合剤と NA は色、形とも全く同一の錠剤を作成したが、ST 合剤は1日2回服用であり、NA は1日4回の服用であるため両者の判別は明らかである。それで同一剤型のプラセボ錠を作成し、ST 合剤群に組合わせて投与した。ST 合剤を正しく12時間間隔で服用させるため、ST、プラセボ、ST、プラセボの順に薬剤を配置し、番号を付し服用順序を記載した。もちろん NA にも番号を付した。これにより外観上はすべての患者が同様に1回2錠1日4回内服することになり、ST 合剤投与群と NA 投与群の判別は不可能になった。これらの投与に当っては controller によってランダムに割付けがおこなわれ、key cord は controller が保管し、効果判定基準に従って効果判定を終えたのち controller 自身の手により開封された。

3. 投与日数

副作用が出現しない限り、両剤とも7日間投与した。

4. 観察項目

自覚症状（排尿痛、頻尿、残尿感）、尿所見（尿中白血球数）、細菌検査を初診日、投与3日目、投与7日目におこなった。

5. 効果判定基準

化学療法剤の臨床効果の判定は困難な問題が多く、同一の化学療法剤の臨床効果も各検者によって種々な成績がえられることもある。これは検者の主観による判定がある程度避けられぬためであり、各症例間における価値判断の釣合が失われるためである。今回の判定基準は、検者の主観がはいらぬよう、高安らの配点方式に準じておこなった⁵⁾。

尿路感染症では、炎症そのものに対しては細菌学的所見よりむしろ尿中白血球の消長を重視すべきであり、自覚症状は精神的に影響されやすく、個人差が強い。効果判定には、尿中白血球：細菌：症状＝3：2：1の比重で考えた。評点方法は尿中白血球については初診時の状態を6点とし、改善した場合3点、消失した場合を0点とした。尿中細菌は、初診時を4点、減少もしくは菌交代した場合は2点、消失した場合0点とした。自覚症状については、初診時2点、改善1点、消失0点とした（Table 2）。これら3点について点数を合計し判定した。

効果判定には尿中白血球数を最重点に考えている以上6点以上は無効、尿中白血球が消失しない限り著効

Table 2. 評点方法

観 察 項 目	原 点	改 善	消 失
尿 中 白 血 球	6	3	0
尿 中 細 菌	4	2	0
自 覚 症 状	2	1	0

Table 3. 効果判定基準

治療後の評点合計により下記の3段階とする。

○ 合計点＝0, 1, 2 のとき	著 効
○ "＝3, 4, 5 のとき	有 効
○ " ≥6 のとき	無 効

とは認めないことにし、Table 3のごとく著効、有効、無効の3段階に分けた。なお、尿中細菌は明らかに膀胱炎と診断できた場合にも培養で(+)のことがあり、この場合5点以上無効、4点3点2点を有効、1点0点を著効とした。

成績と考察

被験対象は50例であったが、脱落例があったため、結局分析可能例は、ST合剤群20例、NA群22例であった。患者には原則として3日目および7日目に検査をおこなったが、3日目のみまたは7日目のみ来院した患者もあり、検定は3日目と7日目に分けておこなった。成績分析に先だって両薬剤群間の初診時における症状所見の均一性を検討したところ、Fig. 2に示すごとく両薬剤群間の均一性は保たれていると考えられた。

1. 効果判定

Table 2, 3の基準にもとづいて効果判定をおこなった結果をTable 4に示した。

薬剤投与3日目の検定では、ST剤は著効5(35.7%)、有効6(42.9%)、無効3(21.4%)であり、NAは著効6(50.0%)、有効5(41.7%)、無効1(8.3%)であった。両者の間の有意差の検定をFischerの直接確率計算法によりおこなうと、著効例においては0.3680、有効例においては0.3591であり、推計学的に有意差は認められなかった。投与7日目の検定では、ST合剤は著効12(70.0%)、有効1(5.9%)、無効4(23.5%)であり、NAは著効18(85.7%)、有効0(0.0%)、無効3(14.3%)であった。両者間の差を検定すると、著効例においては0.2303、有効例におい

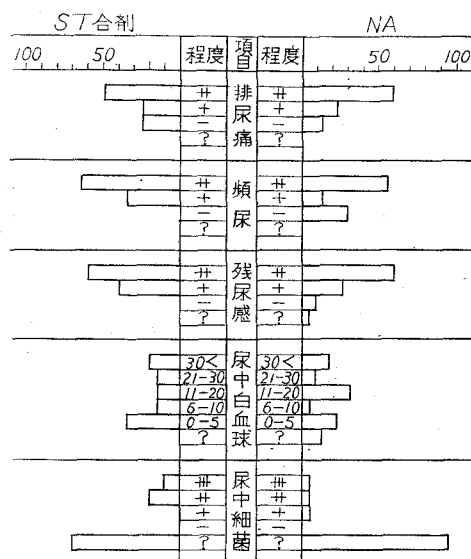


Fig. 2. 初診時における両薬剤群間の均一性

ては0.3760であり、推計学的に有意の差を認めなかった。

両者の症状、所見の消失率を比べてみると尿中白血球数、尿中細菌、自覚症状のいずれの場合においても、3日目および7日目の間で有意差はみられなかった(Table 5)。

2. 副作用

ST合剤投与群に食欲不振と発疹をきたしたものが各1例ずつみられたが、投与を中止することによって容易に改善した。この副作用は sulfamethoxazole によるものと推察される。

3. 菌種別による効果

Table 4. 著効、有効率

効果別例数 および検定			来院日		3日目		7日目	
			薬剤		ST	NA	ST	NA
著効	効	(%)			5 (35.7)	6 (50.0)	12 (70.0)	18 (85.7)
有効	効	(%)			6 (42.9)	5 (41.7)	1 (5.9)	0 (0.0)
無効	効	(%)			3 (21.4)	1 (8.3)	4 (23.5)	3 (14.3)
計					14	12	17	21
著効率	著効数	(%)			5/14 (35.7)	6/12 (50.0)	12/17 (70.0)	18/21 (85.7)
	検定				0.3680		0.2303	
有効率	(著+有)効数	(%)			11/14 (78.6)	11/12 (91.7)	13/17 (75.9)	18/21 (85.7)
	検定				0.3591		0.3760	

検定は Fisher の直接確率計算法による。

Table 5. 症状・所見の消失率

例数 および検定	来院日 薬剤	3 日 目		7 日 目	
		ST	NA	ST	NA
尿 中 白血球	消失例数 有所見例数 (%)	$\frac{6}{14}$ (42.9)	$\frac{6}{12}$ (50.0)	$\frac{13}{17}$ (76.5)	$\frac{18}{21}$ (85.7)
	検 定	0.5317		0.3697	
尿 中 細菌	消失例数 有所見例数 (%)	$\frac{7}{7}$ (100.0)	$\frac{8}{9}$ (88.9)	$\frac{6}{7}$ (85.7)	$\frac{10}{13}$ (76.9)
	検 定	0.5625		0.5608	
自 覚 症状	消失例数 有所見例数 (%)	$\frac{5}{13}$ (38.5)	$\frac{9}{12}$ (75.0)	$\frac{11}{16}$ (68.8)	$\frac{16}{20}$ (80.0)
	検 定	0.0653		0.3478	

検定は Fisher の直接確率計算法による。

無効であった症例について細菌別にみると、ST 合剤投与群では *E. coli* が1例、不明2例であり、NA 投与群では、*E. coli* 1例、*Staph. epidermidis* 1例、不明1例であった。いっぽう有効であったものは、ST 合剤投与群で *E. coli*, *Enterococcus* であり、NA 投与群では *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Proteus mirabilis* などであったが、今回のデータからは、菌種別の効果判定をくだすことは不可能である。

結 語

ST 合剤は sulfamethoxazole と trimethoprim を配合して、両者の相乗効果により作用を増強した抗菌製剤であり、本剤の臨床効果を検定するにあたり、nalidixic acid との間で二重盲検法を急性膀胱炎症例についておこなった。ST 剤の有効率は75.9%であり、nalidixic acid との間に有意差はみられず、きわめて有効な尿路感染治療剤であるといえる。また重篤な副作用は今までに報告はなく、われわれの症例においても認められなかった。

文 献

- 1) Böhni: Chemotherapeutic activity of the combination of trimethoprim and sulfamethoxazole in infections of mice. Postgrad. Med. J., Suppl., 45: 18~21, 1969.
- 2) Brumfitt: Bacteriological, pharmacological and clinical studies with trimethoprim-sulfamethoxazole combinations with particular reference to the treatment of urinary infections. Postgrad. Med. J., Suppl., 45: 56~61, 1969.
- 3) Grüneberg: Trimethoprim in the treatment of urinary infection in hospitals. Brit. Med. J., 1: 545~547, 1969.
- 4) 第19回日本化学療法学会総会（東京），新薬シンポジウム，Sulfamethoxazole/Trimethoprim 合剤。
- 5) 高安・ら：化学療法剤の効果判定基準について。日泌尿会誌，57: 491, 1966.

(1973年7月4日特別掲載受付)